

(19)



Russian Agency for Patents and Trademarks

(11) Publication number: RU 2054936 C1

(46) Date of publication: 19960227

(21) Application number: 94012067

(22) Date of filing: 19940407

(51) Int. Cl: A61K31/185

(71) Applicant: Elizarova E.P. Mizina T. Ju. Nedosugova L.V. Balabolkin M.I. Mit'kina L.I. Orlova Ts.R. Petrov V.I.

(72) Inventor: Elizarova E.P., Mizina T. Ju., Nedosugova L.V., Balabolkin M.I., Mit'kina L.I., Orlova Ts.R., Petrov V.I.

(73) Proprietor: Elizarova Evgenija Pavlovna

(54) MEMBRANE-STABILIZING AGENT FOR TREATMENT OF PATIENT WITH INSULIN-DEPENDENT AND INSULIN-INDEPENDENT DIABETES MELLITUS

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: method involves the use of taurine as membrane-stabilizing agent both at insulin-dependent and insulin-independent diabetes mellitus that provides the significant improvement of patient state and stabilization of process course. EFFECT: enhanced effectiveness of treatment. 3 tbl

(21) Application number: 94012067

(22) Date of filing: 19940407

(51) Int. Cl: A61K31/185

(56) References cited:

Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., 1993, ч.2, с.116.

(71) Applicant: Елизарова Е.П. Мизина Т.Ю. Недосугова Л.В. Балаболкин М.И. Митькина Л.И. Орлова Ц.Р. Петров В.И.

(72) Inventor: Елизарова Е.П., Мизина Т.Ю., Недосугова Л.В., Балаболкин М.И., Митькина Л.И., Орлова Ц.Р., Петров В.И.

(73) Proprietor: Елизарова Евгения Павловна

(54) **МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩЕЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ И ИНСУЛИННЕЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

(57) Abstract:

Изобретение относится к медицине, в частности к эндокринологии, и касается лечения больных сахарным диабетом. Для этого предлагается использовать таурин в качестве мембраностабилизирующего средства как при инсулинзависимом, так и инсулиннезависимом типе заболевания, что обеспечивает значительное улучшение состояния больных и стабилизацию течения процесса. 3 табл.

**Description [Описание изобретения]:**

Изобретение относится к медицине, в частности к эндокринологии, и может быть использовано в клинических условиях для лечения больных с инсулинзависимым и инсулинонезависимым сахарным диабетом.

В литературе известны данные о сахароснижающем эффекте таурина в эксперименте на модели сахарного диабета. Такой эффект обнаружен на модели алоксанового диабета в остром опыте с концентрацией таурина, достигающей 200-300 мг/кг, что соответствует однократной дозе препарата в пересчете на человека весом в 70 кг 14-20 г. Полагали, что таурин действует через систему вторичных посредников, а именно через циклические нуклеотиды. Известно, что эта система ответственна за быстрые ответы клетки на действие некоторых гормонов. На изолированном перфузированном сердце выявлен потенцирующий эффект таурина на сахаропонижающее действие инсулина с концентрацией аминокислоты в опыте 10 мМ. Подобный эффект может быть обусловлен увеличением активности гликоген синтазы I и уменьшением активности фосфорилазы. Был выделен рецептор инсулина и показан порядок сродства таурина к этому рецептору, а также высказано предположение о возможном эффекте этой кислоты через инсулиновые рецепторы. Однако эти данные не дают основания рекомендовать таурин для лечения больных с сахарным диабетом. Дозы, которые могут быть применены из приведенных источников по предполагаемым механизмам действия слишком велики. При абсолютной нетоксичности таурина, но при длительном применении его в клинике в подобных концентрациях возможно появление побочных эффектов.

Известно, что при дестабилизации сахарного диабета нарушается композиция мембранных фосфолипидов и соотношение холестерина мембран к фосфолипидам. В настоящее время предполагают, что именно эти изменения могут являться причиной глубокого нарушения обмена веществ в клетке. Действительно, при лечении пациентов с сахарным диабетом препаратами, способными стабилизировать течение болезни, наблюдается изменение соотношения фосфолипидов и, в первую очередь, отношение основного фосфолипида внутренней мембраны фосфатидилэтаноламина к фосфолипиду внешней мембраны фосфатидилхолину. Исследования показывают: диетотерапия сохраняет патологические изменения отношения фосфолипидов (ФЛ). Диабетон нормализуют ФЛ статус мембран у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом и не влияет на застарелые формы. Бигуаниды корректируют уровень холестерина, но не влияют на фосфолипидные нарушения. Манинил (основной препарат в настоящее время для диабетиков второго типа) не восстанавливает липидный состав эритроцита и может усугублять сдвиги.

Сущность изобретения: предлагается таурин в качестве мембранного стабилизатора.

Предположили, что таурин при длительном применении его в малых дозах должен изменить фосфолипидный состав мембраны и обмен липидов, после чего и должна наступить стабилизация течения болезни. Действительно, эффект наступал приблизительно через две недели от начала лечения. Накопление препарата в организме исключено, так как из уже опубликованных работ известно, что таурин, не аккумулируясь в тканях, выводится с холиевыми кислотами и с мочой. Сдвинуть концентрацию эндогенного таурина практически невозможно, даже при длительном употреблении его в больших дозах.

Дозы, использованные для лечения больных с сахарным диабетом, вообще не обладают сахароснижающим эффектом, и в предшествующих публикациях экспериментаторы не работали с подобной концентрацией таурина на целом животном и тем более не предполагали подобный эффект таурина на мембрану ни при экспериментальном сахарном диабете, ни тем более в клинических условиях. Впервые показано, что при длительном применении малых доз таурина в клинике на больных с сахарным диабетом обоих типов восстанавливается нормальный фосфолипидный состав эритроцитов, а также отношение холестерина к фосфолипидам. В крови при этом снижается уровень триглицеридов. Стабилизация течения болезни и в некоторых случаях уменьшение уровня сахара в крови являлось следствием мембранных изменений и, соответственно, метаболизма углеводов.

Выбранные дозы для лечения составляли 0,5 г два раза в день в течение первого месяца. В дальнейшем, как показал опыт, достаточно было и дозы по 0,25 г два раза в день с перерывами в одну-две недели. Больные, которые отлично "пошли" на таурине, даже не соблюдали строгой углеводной диеты.

**Клинические данные.**

Под наблюдением находилось 20 больных, страдающих сахарным диабетом. Из них было сформировано две группы: 1-я группа 10 человек (5 мужчин и 5 женщин), больных сахарным диабетом инсулинзависимого типа (I тип); 2-я группа 10 человек (6 мужчин, 4 женщины) с сахарным диабетом инсулинонезависимого типа (II тип). Средний возраст больных 1-й группы составил 27±1,9 лет, длительность заболевания в этой группе больных составила от 0,5 до 16 лет. Все больные этой группы получали инсулинотерапию в двукратном либо трехкратном режиме, средняя суточная доза которой составляла 0,65±0,03 ед/кг массы тела. Течение диабета в 4 случаях было тяжелым у больных

отмечались диабетические сосудистые осложнения (диабетическая нефропатия, ретинопатия) в пролиферативной стадии. Остальные 6 человек страдали сахарным диабетом средней степени тяжести.

Во вторую группу подбирались больные с впервые выявленным сахарным диабетом, не получавшие ранее никакой сахароснижающей терапии. Средний возраст больных этой группы составил  $52 \pm 4,2$  года. Течение диабета в этой группе больных было средней степени тяжести, поскольку достигнуть идеальной компенсации на фоне диетотерапии не удавалось. Однако выраженных диабетических сосудистых осложнений во 2-й группе больных не отмечалось, хотя возрастные проявления атеросклеротического поражения отмечалось у 8 больных данной группы, что проявлялось ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией.

В целях изучения клинического эффекта таурина больные 1-й группы получали фармакопейный препарат тауфон в состоянии клинической компенсации на фоне инсулинотерапии. В эндокринологии в понятие клинической компенсации входят следующие критерии: гликемия от 8 до 11 ммоль/л; аглюкозурия 5-10% от сахарной ценности пищи. В течение месяца наблюдения не было выявлено никаких побочных эффектов, аллергических реакций, а также изменений со стороны клинических анализов крови, мочи, биохимических показателей. Через 8-10 дн после начала терапии тауфоном больные отмечали появление гипогликемических состояний, что вынуждало снижать дозу вводимого инсулина. После корректировки суточной дозы инсулина отмечена стабилизация течения сахарного диабета, что проявлялось достоверным снижением среднесуточной гликемии ( $10,55 \pm 0,39$  ммоль/л до лечения,  $8,03 \pm 0,04$  ммоль/л после терапии;  $p < 0,001$ ) и амплитуды гликемических колебаний ( $3,79 \pm 0,48$  до  $2,81 \pm 0,026$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ). Достоверного снижения среднесуточной дозы инсулина не отмечалось, хотя в среднем суточная доза снижалась на 4-6 единиц. Следует отметить, что несмотря на снижение дозы инсулина на фоне приема тауфона в 50% случаев была достигнута идеальная компенсация сахарного диабета, что проявлялось нормогликемией и аглюкозурией (глюкозурия до терапии  $41,08 \pm 5,79$  г/сут и после лечения  $8,54 \pm 2,73$  г/сут), что является чрезвычайно трудной задачей при лечении больных, страдающих сахарным диабетом I типа. На фоне приема больные отмечали улучшение общего состояния, уменьшение слабости, болей в нижних конечностях.

Наблюдение больных второй группы показало достоверное снижение среднесуточной гликемии ( $10,69 \pm 0,58$  до  $8,01 \pm 0,6$  ммоль/л;  $p < 0,01$ ) и амплитуды гликемических колебаний ( $5,16 \pm 0,088$  до  $3,72 \pm 0,81$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ). Вместе с тем только у двух больных была достигнута идеальная компенсация сахарного диабета, что может быть расценено как "отличный" сахароснижающий эффект. Таким образом, эффективность таурина при сахарном диабете II типа несколько ниже.

Результаты исследований. Данные о мембраностабилизирующем действии таурина при сахарном диабете.

#### 1. Изменение фосфолипидного состава мембраны эритроцитов человека.

В качестве основного критерия брали изменения отношения фосфатидилэтаноламина (ФЭ) к фосфатидилхолину (ФХ) основных фосфолипидов, свойственных внутреннему и наружному бислою клеточной мембраны. Содержание всех определяемых фосфолипидов фосфатидилхолина, фосфатидилсерина, сфингомиелина, лизофосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина принимали за 100% и подсчитывали процентное содержание каждого.

Данные приведены в табл. 1.

Среднее соотношение ФЭ:ФХ для здоровых больных 1:1.

Статистическая обработка показала, что разница между цифрами, характеризующими ФЭ:ФХ до и после лечения достоверна  $p < 0,01$ .

2. Важной характеристикой сарколеммы является отношение холестерина (х) к фосфолипидам (ФЛ). Это отношение характеризует жесткость мембраны, из которой вытекает активность целого ряда мембранных ферментов.

Данные приведены в табл. 2.

В контроле (у здоровых людей) отношение колеблется от 0,7 до 1,5.

Таким образом, через месяц после лечения таурином достоверное изменение ( $p < 0,05$ ) наблюдалось только для триглицеридов.

Данные об изменении концентрации триглицеридов общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности и липопротеинов низкой плотности в крови больных сахарным диабетом приведены в табл. 3.

Достоверные значительные изменения при лечении таурином выявлены также на уровне клеточной мембраны, чем и обуславливается клинический эффект препарата.

**Заключение:** были подтверждены предполагаемые мембранные эффекты малых доз таурина при длительном лечении больных с сахарным диабетом. Впервые после подобного лечения получены объективные данные об улучшении состояния и стабилизации течения болезни у пациентов с диабетом как первого, так и второго типа.

**Claims [Формула изобретения]:**

Применение таурина в качестве мембраностабилизирующего средства для лечения больных с инсулинзависимым и инсулиннезависимым сахарным диабетом.

Drawing(s) [Чертежи]:

Таблица 1

Отношение ФЭ:ФХ у больных сахарным диабетом до и после лечения тауфоном

Номер больного, тип диабета	ФЭ:ФХ до лечения	№ больного, тип диабета	ФЭ:ФХ после лечения
1, I	1,42	1, I	0,97
2, I	1,75	2, II	0,94
3, I	1,66	3, I	0,23
4, II	1,46	4, I	0,29
5, II	1,58	5, II	0,97
6, II	0,94	6, I	0,96
		7, II	0,67
		8, I	0,68
n=6	$X=1,47 \pm 0,29$	n=8	$X=0,71 \pm 0,36$

Таблица 2

Изменение отношения холестерина к фосфолипидам мембран эритроцитов до и после лечения таурином больных сахарным диабетом

Фамилия больного	Х:ФЛ		Тип диабета
	до лечения	после лечения	
Петухов	2,15	1,18	I
Хевролин	1,96	0,82	I
Виноградский	2,76	1,05	II
Прохоров	2,12	1,4	II
	$X=2,25$	$X=1,1$	

Таблица 3

Изменение концентраций триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности и липопротеинов низкой плотности в крови больных сахарным диабетом

Фамилия больного, тип диабета	Концентрация, ммоль/л											
	Триглицериды			Холестерин общий			Х-ЛВП			Х-ЛНП		
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения		до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
		14 дн	30 дн		14 дн	30 дн		14 дн	30 дн		14 дн	30 дн
Левин I	2,3	1,9	0,9	4,32	4,12	3,8	0,69	0,88	1,05	3,17	2,86	2,57
Овчаренко II	1,3	1,1	1,3	4,03	3,82	4,49	1,2	1,07	1,52	2,57	2,53	2,71
Введенский II	0,7		0,9	4,19		5,08	0,87		1,34	3,18		3,56
Сельская II	2,2		1,9	6,48		6,59	0,93		1,24	5,11		4,97
Домогатский I	1,2		0,9	6,28		4,57	1,9		1,22	4,14		3,17
n=5	x=1,54		1,18	5,06		4,9	1,1		1,27	3,63		4,15